

PROTOCOLO DE USO DE IPCSK9. LA IMPORTANCIA DE INCLUIR A LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Informes de posicionamiento terapéutico (IPT)

Los informes de posicionamiento terapéutico (IPTs) de alirocumab y evolocumab recomiendan valorar la utilización de los mismos en determinadas situaciones clínicas de alto riesgo cardiovascular asociadas a elevaciones importantes de cLDL, definidas en función del nivel de riesgo cardiovascular en las cuales existen opciones de tratamiento muy limitadas, siempre asociado a una dieta baja en grasas y a la dosis máxima tolerada de estatinas.^{1,2}

Las indicaciones clínicas aprobadas y financiadas son las siguientes:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (cLDL superior a 100 mg/dl).
- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) a partir de los 12 años no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (cLDL superior a 100 mg/dl) (solo tiene indicación Evolocumab).
- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados con la dosis máxima tolerada de estatinas (cLDL superior a 100 mg/dl).
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores, que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo nivel de LDL sea superior a 100 mg/dl.



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Diversos subanálisis del estudio ODYSSEY OUTCOMES (16) con alirocumab en pacientes tras un SCA han identificado una serie de subgrupos con un riesgo de eventos cardiovasculares mayor al del grupo global, y por tanto, con un potencial mayor beneficio en la reducción absoluta de eventos, tales como pacientes con diabetes (21), con Lp(a) elevada (22), enfermedad polivascular (23) o tras cirugía de bypass coronario (24) (ver tabla A1 en el apéndice). Asimismo, nuevos subanálisis del estudio FOURIER con evolocumab (20) han permitido conocer grupos de participantes con un riesgo mayor al del grupo global (25), como es el caso de la coexistencia con diabetes mellitus (26), Lp(a) elevada (27), IRC estadio > 3 (28), dos o más IAM previos o enfermedad coronaria no revascularizable (29) y la enfermedad arterial periférica sistémica o la asociada a otros territorios (enfermedad multiterritorial) (30,31). Como consecuencia de todo ello, los NNT estimados a 5 años son inferiores a 25 para estos pacientes, especialmente para enfermedad coronaria recurrente o multiterreno no revascularizable, enfermedad arterial periférica aislada o polivascular, en el síndrome coronario reciente (< 1 año) y en la IRC + 1 factor de riesgo cardiovascular (ERC) adicional (32) (ver Tabla A2 en el apéndice). Aunque estos análisis no fueron prospectivos, se consideran relevantes teniendo en cuenta la práctica clínica y las guías.

| Situaciones clínicas | Condiciones adicionales | c-LDL | Recomendación | Nivel de evidencia |
|---|---|---------------|---------------|--------------------|
| Hipercolesterolemia familiar homocigota | - | > 100 | Fuerte | Baja |
| Hipercolesterolemia familiar heterocigota | < 4 factores de riesgo asociados 4 o más factores de riesgo asociados | > 160 / > 130 | Fuerte | Baja / Moderada |
| Prevención secundaria | Con diabetes Con enfermedad vascular arterioesclerótica | > 100 / > 70 | Fuerte | Moderada |
| | Estable | > 130 / > 130 | Fuerte | Fuerte |
| | Síndrome coronario agudo (< 1 año) | > 100 / > 100 | Fuerte | Moderada |
| | Lp(a) > 50 mg/dl | > 100 / > 100 | Fuerte | Moderada |
| | Más de 2 factores de riesgo adicionales no controlados | > 100 / > 100 | Debil | Baja |
| | Enfermedad coronaria recurrente o multiterreno no revascularizable | > 70 | Fuerte | Moderada |
| | EAP sintomática aislada o enfermedad polivascular | > 70 | Fuerte | Moderada |
| | Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes | > 100 / > 70 | Fuerte | Baja |
| | Insuficiencia renal crónica estadio ≥ 3 + factor de riesgo | > 70 | Fuerte | Baja |
| Prevención primaria con riesgo muy alto | Enfermedad recurrente a pesar de c-LDL < 100 mg/dl IRC > 3a (en en diálisis) + diabetes mellitus | > 130 / > 130 | Debil | Baja |

Figura extraída de Ascaso, J.F., et al. 2019.³

Riesgo cardiovascular en paciente con enfermedad renal crónica

Objetivos de tratamiento para el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en todas las categorías de riesgo total de ECV.

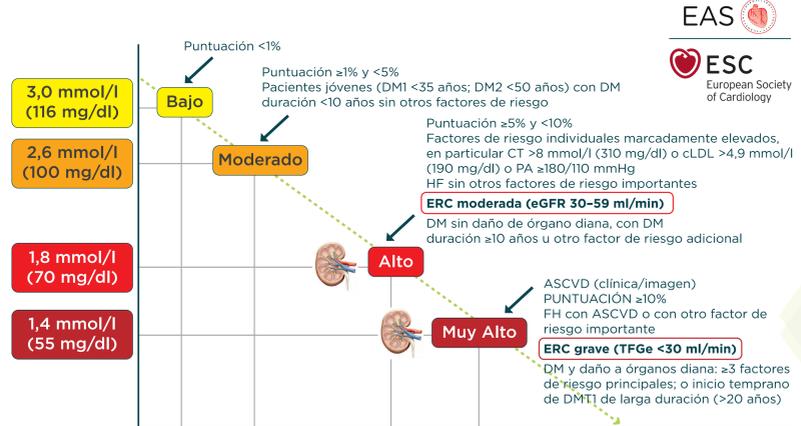


Figura extraída de Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular, 2020.³

Número de pacientes que se necesita tratar (NNT) con iPCSK9 durante 5 años (asumiendo una reducción adicional del cLDL del 60%) para evitar un evento cardiovascular mayor (IAM no fatal o muerte cardiovascular) en pacientes ya tratadas con estatinas, en función del riesgo estimado a 10 años y de la cifra cLDL.

| C-LDL basal (mg/dl) | Riesgo moderado (10-20% a 10 años) | Riesgo alto (20-30% a 10 años) | Riesgo muy alto (>30% a 10 años) | Riesgo extremo (>40% a 10 años) |
|---------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | Número de pacientes a tratar (NNT) durante 5 años | | | |
| 190 | 32 | 16 | 11 | 8 |
| 160 | 38 | 19 | 13 | 9 |
| 130 | 47 | 23 | 16 | 12 |
| 100 | 60 | 30 | 20 | 15 |
| 70 | 86 | 43 | 29 | 22 |

Figura extraída de Ascaso, J.F., et al. 2019.³

El riesgo extremo serían aquellos pacientes con LDL < 70 mg/dl con enfermedad CV progresiva y/o con DM, ERC estadios 3/4 o hipercolesterolemia familiar o bien una historia de enfermedad CV prematura

ERC + DM
Recomendación Prevención Primaria

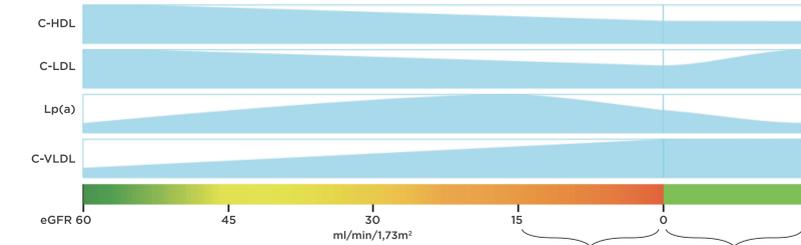


Figura extraída de Speer, T., et al. 2021.⁴

Cambios en las lipoproteínas en el paciente renal

- El predominio de LDL pequeñas y densas, particularmente observadas en la enfermedad renal crónica contribuye a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- Altos niveles de Lp(a).
- En la ERC, los niveles plasmáticos de Lp(a) están influenciados por la TFG y aumentan en las primeras etapas de la insuficiencia renal. Con la disminución de la TFG, se produce una desregulación del perfil de apolipoproteínas, con niveles más bajos de ApoA-I y concentraciones más altas de ApoB.

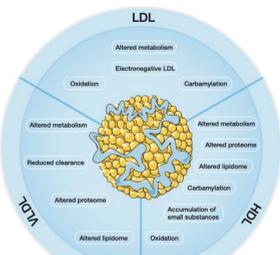
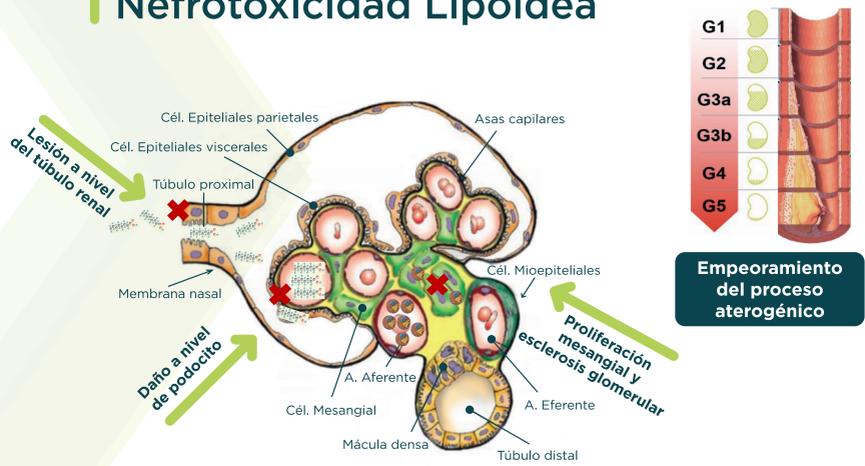


Figura extraída de Speer, T., et al. 2021.⁴

Nefrototoxicidad Lipoidea



Conclusiones

- El paciente con enfermedad renal crónica (ERC) es de alto o muy alto riesgo cardiovascular.
- Las anomalías lipídicas complejas en aterosclerosis en el paciente renal y el aumento en la inflamación nos debe llevar a pensar sobre resultados no concluyentes en algunos ensayos clínicos y redirigir a nuevos/distintos marcadores.
- La complejidad del paciente renal, demuestra que se trata de una enfermedad evolutiva en la cual debemos de tener en cuenta en el momento en el cual se encuentra cada paciente.

- Los inhibidores de PCSK9 han demostrado potente capacidad de gestión de lípidos y reducción de eventos y muerte en pacientes con ERC con buen perfil de seguridad.
- Ante las nuevas estrategias terapéuticas, el nihilismo ante la reducción del riesgo en pacientes renales debe ser parte del pasado.
- Incluir a los pacientes con ERC en los protocolos de uso de los inhibidores de la PCSK9 por su perfil de riesgo singular y complicado debería de ser preceptivo.



Bibliografía

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alirocumab (Praluent®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>. Consultado Abril 2023.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Evolocumab (Repatha®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_12-2020-evolocumab-Repatha.pdf. Consultado Abril 2023.
- Ascaso, J.F., Civeira, F., Guisjarro, C., et al. (2019). Indicaciones de los inhibidores de PCSK9 en la práctica clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2019. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, 31(3), 128-139.
- Speer, T., Ridker, P.M., Von Eckardstein, A., et al. (2021). Lipoproteins in chronic kidney disease: from bench to bedside. European Heart Journal, 42(22), 2170-2185.
- Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. (2020). Revista Española De Cardiología, 73(5), 403.e1-403.e70.